

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ В МОДЕЛИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛКОГОЛИЗМА

*Лелевич С.В., Лелевич В.В.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь

Многочисленность существующих направлений изучения алкоголизма определяет значительную важность выбора правильного методологического подхода к изучению данной проблемы. Не отрицая общеизвестного положения, согласно которому результаты, полученные в модельных условиях, не отражают всех аспектов нарушений в целом организме, следует особо подчеркнуть, что именно моделирование сложных процессов в эксперименте является единственно возможным путем, позволяющим оценить значение отдельных биохимических структур в развитии патологии. Обобщая проводимые экспериментальные и клинические исследования в области наркологии, можно заключить, что цельность и системный характер научной разработки проблемы могут быть обеспечены при наличии методологии, базирующейся на эмпирически и теоретически адекватной концепции природы изучаемого феномена, его исходной модели или моделях. Спектр экспериментальных исследований, связанных с проблемой алкоголизма, чрезвычайно широк. Это, в известной степени, связано с изучением различных аспектов данного сложного и стадийно развивающегося патологического процесса.

Исследования патогенеза алкоголизма с использованием разнообразных методических подходов делает возможным выявление существенных биологических факторов заболевания на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств, изменений в сфере модуляции и медиации нервных импульсов в ЦНС и некоторых других факторов. Подобный комплексный подход позволяет более дифференцированно оценить вклад тех или иных систем организма в развитие патологического процесса. В последние несколько десятилетий предложены и активно разрабатывается целый ряд экспериментальных моделей различных форм алкоголизации или его осложнений.

Путём генетической селекции получены инбредные линии экспериментальных животных, предпочитающих воду или этанол в условиях свободного выбора. Метод выделения этих линий не позволяет полностью дифференцировать генетически обусловленные и искусственно вызванные этанолом особенности обмена веществ. Учитывая это, был предложен оригинальный метод отбора животных по приказу предпочтения этанола или воды, основанный на минимальном контакте с алкоголем (Островский Ю.М. 1986).

В условиях свободного выбора животным предоставляется беспрепятственный доступ к поилкам с водой или раствором этанола. Для тести-

рования животных, не имевших ранее контакта с этанолом, используют, как правило, растворы этанола низких концентраций (до 15%), органолептические свойства которых приемлемы для животных. Критерием предпочтения считают вариант, когда объём потребляемого этанола превышает 50 % от общего количества выпитой жидкости. Для учёта потребляемой жидкости можно сразу поместить животных в индивидуальные клетки, предоставив им возможность выбора между этанолом и водой, однако это может привести к изоляционному стрессу, способному индуцировать повышенное употребление этанола животными. Более целесообразным является изначальное содержание животных в общих клетках в условиях свободного выбора, а тестирование на предпочтение проводить в индивидуальных клетках в течение 1-3 суток. Для выяснения предпочтения высоких концентраций этанола используют так называемый 4-поилочный тест, который предполагает предоставление лабораторным животным свободного доступа к 4-м поилкам, содержащим воду и растворы этанола возрастающих концентраций, например, 10%, 20% и 30%. Добровольное потребление этанола экспериментальными животными даёт возможность отбора животных по признаку предпочтения, однако не позволяет добиться существенной алкогольной нагрузки. Преимущество принудительной алкоголизации состоит в возможности чёткого контроля количества вводимого этанола, а, следовательно, его эффектов. Дозы этанола, вводимые экспериментальным животным, прямо зависят от цели исследования и от характера моделируемой ситуации. Так, малые дозы алкоголя, около 1 г/кг, могут быть использованы в целях выяснения толерантности животных к этанолу или для изучения тонких биохимических механизмов действия этого агента. Средние дозы этанола в размерах 2-3 г/кг способны воспроизвести ситуацию умеренной алкогольной интоксикации, часто встречающейся у людей. Такие количества алкоголя часто используются для формирования алкогольной зависимости у экспериментальных животных. Токсическими считаются дозы от 5 г/кг и выше, для длительных моделей хронической алкогольной интоксикации они непригодны. Наибольшим распространением пользуются такие способы принудительной алкоголизации, как внутрибрюшинное и внутрижелудочное введение растворов этилового спирта. Регистрирование изучаемых показателей в различные временные промежутки после введения этанола позволяет изучить острую алкогольную интоксикацию в динамике её развития.

Хроническая алкогольная интоксикация, как и острая, может быть произведена с помощью принудительных способов алкоголизации (внутрижелудочное, внутрибрюшинное введение). Кроме того, достаточно эффективным методом хронической алкоголизации является ингаляционная модель алкогольной интоксикации, преимущество которой состоит в возможности создания постоянных концентраций этанола в крови, обеспечении быстрого развития алкогольной зависимости и практически отсутствии стрессорных воздействий на животных. Полупринудительная алкоголизация предполагает самовведение растворов этанола при его употребле-

нии в качестве единственного источника воды или в качестве компонента жидкой диеты. В ряде экспериментальных исследований животным скармливают сухой корм, смоченный раствором этанола. Дозы, применяемые для воспроизведения условий хронической алкогольной интоксикации, зависят от целей исследования, а также от желаемых сроков формирования алкогольной зависимости.

Одной из реально встречающихся ситуаций среди множества форм алкоголизаций человеческой популяции является прерывистый приём алкоголя по целому ряду причин. Моделирование подобных ситуаций проводилось ранее, но в последнее время экспериментальные модели прерывистой алкоголизации получили особенно широкое распространение. Классическим примером моделей прерывистой алкоголизации является формирование алкогольного абстинентного синдрома по Майхровичу. Данная модель предполагает интрагастральное введение раствора этанола в дозе 5 г/кг два раза в сутки в течение 5 дней. Забой животных проводили через 1 час, через 1, 3, 7 суток после последнего введения этанола. Многочисленные модификации этой модели, предусматривающие многократное повторение эпизодов отмены этанола и алкоголизации подтверждают факт возрастания чувствительности организма к эффектам абстиненции при повторных периодах отмены этанола.

В связи с вышеизложенным нами была разработана и экспериментально апробирована модель прерывистой алкогольной интоксикации, где периоды алкоголизации составляли 4 суток, а отмены – 3 суток. Этанол в виде 25% раствора вводился внутривентрикулярно с интервалом в 12 часов в дозе 3,5 г/кг массы тела. Циклы алкоголизация/отмена повторялись 4 раза. Декапитацию животных производили на 4, 7, 14, 21 и 28 сутки эксперимента, что позволило в динамике изучить развитие данной формы алкогольной интоксикации.

Предлагаемая модель более адекватно соответствует прерывистому режиму алкоголизации, который является самой распространенной из реально встречающихся ситуаций среди множества форм употребления алкоголя в обществе. Такую «прерывистую алкогольную интоксикацию» можно рассматривать как чередование более или менее длительных периодов алкогольной интоксикации и абстиненции. С учетом выраженных клинических и патохимических симптомов алкогольной абстиненции, прерывистую алкоголизацию следует рассматривать как новое клиническое состояние алкогольной болезни.

Очевидно, что моделирование ситуации прерывистой алкоголизации является довольно близким отображением реальных условий прерывистого употребления алкоголя и может быть использовано в изучении данной разновидности алкогольной болезни.